

Estudo da Prevalência da Malária na Mulher Grávida Submetida Ao Tratamento Intermitente E Preventivo com Sulfadoxina e Pirimetamina e sua Associação com Anemia



14-10-2010

Tese de Mestrado de Saúde Tropical – Instituto de Higiene e Medicina Tropical - UNL

Autora : **Elisa Miguel**

Orientadores: Luís Távora Tavira e Marcelo Sousa e Silva

Estudo da Prevalência da Malária na Mulher Grávida Submetida Ao Tratamento Intermitente E Preventivo com Sulfadoxina e Pirimetamina e sua Associação com Anemia

TESE DE MESTRADO

1 Conteúdo

2	AGRADECIMENTOS.....	4
3	RESUMO	5
	ABSTRACT	6
4	INTRODUÇÃO	7
4.1	O Parasita.....	8
4.2	Manifestações Clínicas.....	10
4.3	Tratamento da Malária.....	10
4.4	Malária na gravidez.....	11
4.4.1	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA MALÁRIA NA GRÁVIDA	13
4.5	SITUAÇÃO DA MALÁRIA EM ANGOLA.....	14
4.5.1	PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E ETIOLOGIA	16
4.5.2	POLÍTICA E REGRAS DE TRATAMENTO DA MALÁRIA EM ANGOLA.....	16
4.5.3	TRATAMENTO DA MALÁRIA POR <i>Plasmodium falciparum</i>	17
4.5.4	MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLO DO VECTOR.....	17
5	OBJECTIVOS.....	19
6	MATERIAL E MÉTODOS	20
6.1	POPULAÇÃO E TIPO DE ESTUDO	20
6.2	METODOLOGIA CLÍNICA E RECOLHA DE DADOS	21
6.3	METODOLOGIA LABORATORIAL.....	21
6.4	TRATAMENTO DOS DADOS.....	22

7	RESULTADOS.....	23
8	DISCUSSÃO E CONCLUSÕES	32
9	BIBLIOGRAFIA CITADA	35
9.1	BIBLIOGRAFIA CONSULTADA.....	37

Índice de Ilustrações

Ilustração 1 - Mapa da endemicidade de malária no mundo. OMS report, 2005.....	8
Ilustração 2 - O ciclo de vida do parasita Plasmodium.	9
Ilustração 3 - Blisters de Coartem recentemente utilizados no tratamento da malária em Angola de acordo com as novas regras do programa nacional de controle da malária em Angola.	15
Ilustração 4 - Mapa de transmissão da malária em Angola. Em Amarelo indica as zonas de Alta transmissão, Em laranja estão as zonas de transmissão moderada e estável e a vermelho estão as zonas de transmissão moderada instável.....	16
Ilustração 5 - Localização geográfica das 18 províncias de Angola, destacando a província de Benguela em cor de rosa e a província da Huíla em VERDE FLUORESCENTE locais aonde decorreu este estudo.....	20
Ilustração 6 - Distribuição por Centros de Saúde.....	24
Ilustração 7 - GRÁVIDAS COM TIP COMPROVADAMENTE EFECTUADO	25
Ilustração 8 - Distribuição dos valores de hemoglobina	25
Ilustração 9 -valores de hemoglobina por província	26
Ilustração 10 - distribuição dos valores de hemoglobina em função do tip	27
Ilustração 11 - valores de hemoglobina e malária.....	29
Ilustração 12 - malária x tip	30
Ilustração 13 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE MALÁRIA POR PROVÍNCIA.....	31

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Grupos de anti - maláricos usados no tratamento da malária grave e não grave.....	11
Tabela 2 - Características gerais da população estudada	23
Tabela 3 - Distribuição da população por província	23
Tabela 4 - Distribuição por centros de saúde	23
Tabela 5 - grávidas com tip comprovadamente efectuado.....	24
Tabela 6 - Resultado global dos testes rápidos de diagnóstico	27

Tabela 7 - Resultado global da microscopia	28
Tabela 8 - Comparação entre testes rápidos e microscopia	28
Tabela 9 - resultados dos rdt em função do tip	28
Tabela 10- DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE MALÁRIA POR PROVÍNCIA	30

2 AGRADECIMENTOS

A realização desta tese no âmbito do Mestrado de Saúde Tropical não seria possível sem apoio e colaboração de vários intervenientes aos quais endereço os meus votos de agradecimentos e de alta estima. Ao Deus Todo-poderoso e Dominador de todo universo.

Ao Professor Doutor Luís Távora Tavira, por um acompanhamento assíduo desde da candidatura, por todo apoio na elaboração e até apresentação desta tese. Ao Professor Filomeno de Jesus Fortes, coordenador do Programa Nacional de Controlo da Malária (PNCM), pai, amigo e conselheiro bem presente em todos os momentos, pelo todo apoio e amizade.

Ao Professor Doutor Virgílio do Rosário, pelo todo apoio , carinho e amizade. Ao Doutor Marcelo Silva pelo apoio nas bases fundamentais das técnicas do laboratório, pela sua amizade e simpatia. À Dra. Carolina Ferreira do instituto Nacional de Saúde Publica de Angola, pelo apoio e paciência. À toda equipa dos meus Professores Doutores do Mestrado em Saúde Tropical, pela dedicação, paciência e amizade. Às equipas do programa de controle da malária nas províncias de Benguela e Huíla , pelo todo apoio e simpatia.

A todos membros da Unidade de Ensino e Investigação de Clínica das Doenças Tropicais - Instituto de Higiene e Medicina Tropical (IHMT) pela coragem e alegria que me proporcionaram. A Doutora Dinora Lopes e Paula Cristina Figueiredo da UEL malária Instituto de Higiene e Medicina Tropical (IHMT) pelo apoio dado na análise das amostras pela técnica de PCR. Ao Dr. Paulo Nicolau Chimutunga, meu colega e amigo, pelas suas contribuições e afecto. À minha gratidão e consideração pela minha família, amigos e colegas; longe mas sempre presentes, pela coragem e força. Não deixaria de manifestar a minha gratidão as minhas queridas amigas Joana Alves (Cabo Verde) e a Zoraima Neto (Angola) pela companhia, encorajamento e amizade prestada durante a realização deste trabalho.

3 RESUMO

A malária é causada por parasitas de género *Plasmodium* e transmitida por mosquitos fêmea do género *Anopheles*. A doença é endémica em regiões tropicais e intertropicais e constitui uma das maiores causas de morbilidade e mortalidade principalmente no continente Africano. Segundo os dados da OMS ocorrem anualmente 300 a 500 milhões de casos clínicos e um milhão de mortes. Durante a gravidez, a malária é frequente e mais grave, com maior incidência nos países da África subsaariana. As mulheres grávidas têm maior risco de contrair a doença e muitas vezes em formas mais graves com associação à anemia. O objectivo deste estudo foi caracterizar a ocorrência dos casos de malária em mulheres grávidas submetidas ao tratamento intermitente preventivo (TIP) com a Sulfadoxina/ Pirimetamina (SP) nas Províncias de Benguela e Huíla. Neste estudo constatamos que todas as grávidas que participaram tinham tido episódios de malária antes da gravidez quer na província de Benguela tal como na província da Huíla. No total, 633 mulheres grávidas foram analisadas e apresentavam um valor de hemoglobina abaixo dos 14g/dl.

A prevalência de malária em grávidas sujeitas a TIP foi significativamente menor ($p < 0.01$) do que nas grávidas que não a fizeram, respectivamente 4,5% e 10,0%, conforme esperado e descrito anteriormente por outros autores.

Todos os casos de malária detectados corresponderam a *Plasmodium falciparum*, não se tendo verificado nenhuma infecção mista, de acordo com os métodos utilizados.

O valor médio da hemoglobina nas grávidas foi inferior ao esperado em grávidas seguidas em consulta pré-natal, e existe uma diferença significativa entre os valores encontrados na Província de Benguela e da Huíla (significativamente mais elevados nesta última).

O teste rápido Paracheck-pf detectou a presença de *Plasmodium falciparum* em maior número do que a microscopia óptica. Por constrangimentos logísticos, o número de amostras submetidas a teste molecular (PCR) não foi suficiente para se tirarem conclusões.

ABSTRACT

Malaria is a disease transmitted caused by the parasite *Plasmodium* which is transmitted to the host by the bite of a female Anopheles mosquito. Malaria remains the major cause of morbidity and mortality especially in Africa and it affects mainly children under five and pregnant women. During pregnancy women are more susceptible to malaria and often get the most severe form of malaria which is accompanied by anemia.

The aim of this study was to assess the success of the preventive intermittent treatment with Sulphadoxine/Pyrimethamine in pregnant women and also assess the degree of anemia associated with this treatment in the regions of Benguela and Huila situated in the Republic of Angola. The results of this study have shown in a total of 633 women that participated in this study, almost all of them had experienced episodes of malaria before the pregnancy and the levels of hemoglobin at the time this study was carried out was below 14g/dl.

Malaria prevalence in pregnant women subjected to TIP was significantly lower than in women not on TIP, respectively 4,5% and 10%.

All the detected malaria cases corresponded to *P. falciparum*. Mixed or other species infections were not detected.

The mean hemoglobin value was lower than expected, for consultation-followed women, and these levels were significantly higher in Huila Province, when compared to Benguela.

The rapid diagnostic tests detected *Plasmodium falciparum* in greater number, when compared to microscopy. Due to logistics constraints the number of PCR analyzed samples does not allow us to draw any conclusions.

4 INTRODUÇÃO

A malária é causada por parasitas de género *Plasmodium* e transmitida por mosquitos de género *Anopheles*. É endémica em regiões tropicais e inter-tropicais e constitui uma das maiores causas de morbilidade e mortalidade principalmente no continente Africano, no Sudoeste Asiático e em alguns países da América do Sul. Segundo os dados da OMS Ocorrem anualmente 300 a 500 milhões de casos clínicos e um milhão de mortes, a grande maioria em África, nomeadamente a sul do Sahara (Ilustração 1)(OMS, 2005).

A doença é prevalente em 109 países, incluindo países tropicais onde o risco é maior e nos países temperados onde os casos de malária são sazonais (Friendman, 2008). Estima-se que em 2008, 88% das mortes por malária ocorreram em crianças africanas menores de cinco anos, aonde em cada 45 segundos morre uma criança por essa doença (Diap *et al.*, 2009). Em 1955 foi lançado o programa Global de Erradicação da Malária que se baseava no uso de DDT, para controlo do mosquito vector e da cloroquina para o tratamento e prevenção da doença. O programa teve um impacto positivo nas regiões temperadas e subtropicais no entanto não foi plenamente implementado em várias regiões da África subsariana. A diminuição de verbas e o aumento da resistência, tanto do vector ao DDT como do parasita á cloroquina, levou ao abandono da ideia de erradicação (OMS, 1999).

Para substituição da cloroquina foi introduzida a sulfadoxina – pirimetamina em finais dos anos 60 do século XX, como primeira linha de tratamento na Tailândia. No entanto, poucos anos depois foram reportados casos de falência clínica no sudoeste asiático na América do Sul, Estados unidos e Africa (Diap *et al.*, 2009). O aumento desta resistência e a falha dos programas de erradicação levou a proclamação de um desastre iminente em África(OMS 199). Em resposta a esta situação foram introduzidas novas medidas anti-vector e novas drogas baseadas em derivados da artemisinina. O sucesso dessas medidas em regiões como a Tanzânia e Africa do Sul conduziu ao surgimento de uma nova tentativa para erradicação global (Greenwood *et al.* , 2007). Em Novembro de 2007 foi criado o Roll Back Malária Partenership, um novo plano global para conduzir esforços colectivos para erradicação da malária.

Entretanto o fracasso de programas anteriores, o ressurgimento da malária em zonas já declaradas livres da doença, o possível impacto das alterações climáticas no aumento das populações de vector, os problemas económicos de várias áreas afectadas e a necessidade da manutenção de verbas para investigação, são factores limitantes para este novo entusiasmo global para a erradicação (Greenwood *et al.* , 2007).

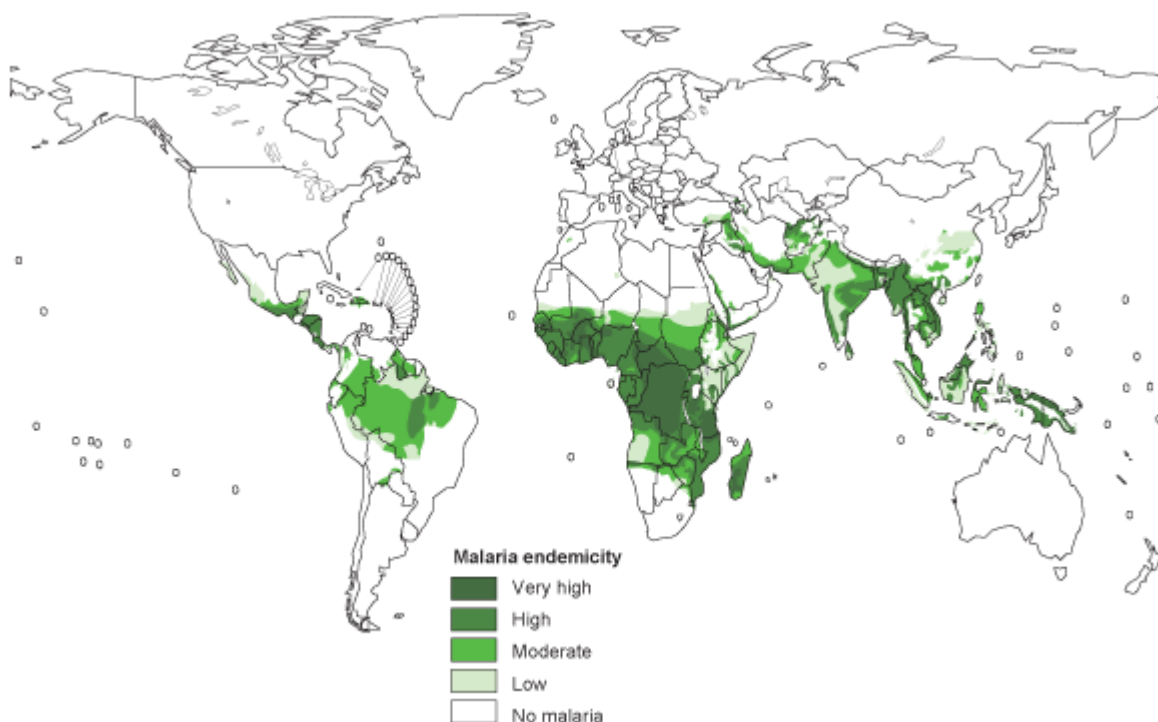


ILUSTRAÇÃO 1 - MAPA DA ENDEMICIDADE DE MALÁRIA NO MUNDO. OMS REPORT, 2005.

Registos históricos apontam que a doença é bastante antiga, com descrição que datam da antiga Grécia, por Hipócrates (Séc.V a.C), que relacionou o aparecimento da doença com épocas do ano e descreveu pela primeira vez em detalhe os aspectos clínicos da doença (Warnell & Gilles, 2002). Em 1880, Alphonse Laveran descobriu que o agente da doença era um protozoário e em 1897, Ronald Ross demonstrou que o parasita era transmitido pelo mosquito do género *Anopheles* (Warnell & Gilles, 2002).

4.1 O Parasita

Os parasitas são protozoários do género *Plasmodium* que englobam quatro espécies causadoras de malária humana nomeadamente: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malarie*. De acordo com a classificação de Ayala *et al.*, 1998, o parasita é do Reino Protista, Filo Apicomplexa, Classe Hematozoa, Ordem Haemosporidae, Família Plasmomodidae e Género *Plasmodium*. Após da infecção, em humanos, o período de incubação varia segundo a espécie, que vai de sete a vinte dias para *P. falciparum* (com média de doze), oito a vinte cinco para *P. vivax* (média de catorze) e vinte e oito a trinta e sete para o *P. malarie* (média de 30 dias). A espécie *P. falciparum* provoca a malária grave associadas a altas taxas de parasitémia (> 100 mil trofozoitos/mm³) o que torna a doença como principal causa da morte (Warrell & Gilles, 2002) (Salomão & Pignatari, 2006).

O ciclo de vida da malária humana envolve dois hospedeiros; o mosquito *Anopheles* fêmea (agente transmissor) e o homem (hospedeiro intermediário) (Ilustração 2). O mosquito *Anopheles* alimenta-se de sangue e inocula com a saliva os parasitas na forma de esporozoítos . Estes por sua vez invadem as células hepáticas (fase exoeritrocitária), passam por uma proliferação assexuada e com liberação de milhares de merozoítos. Os merozoítos invadem os eritrócitos onde desenvolvem e dividem-se produzindo mais merozoítos assexuadamente (fase eritrocitária), e os eritrócitos sofrem lise, libertam os merozoítos que invadem outros eritrócitos. Nesta fase pode iniciar sintomas clínicos, provavelmente pela estimulação de uma resposta imune.

Alguns merozoítos diferenciam-se nas formas sexuais do parasita, que são os gametócitos. O período de amadurecimento pode levar quatro dias, e após da ingestão pelo mosquito, reiniciam assim o ciclo da transmissão (Knell, 1991). Os gametócitos desenvolvem-se no estômago do mosquito e transformam-se em gâmetas, esta fase denomina-se esporogênica. Pela fase da fertilização de dois gâmetas (micro e macrogâmeta) origina-se o zigoto. Pelo processo de miose diferencia-se em oocineto e depois em oocisto no interior de parede do estômago do mosquito. Por sua vez o oocisto maduro liberta milhares de esporozoítos, que invadem as glândulas salivares do mosquito e são inoculados no homem após de uma refeição sanguínea da fêmea (Gilles, 2002).

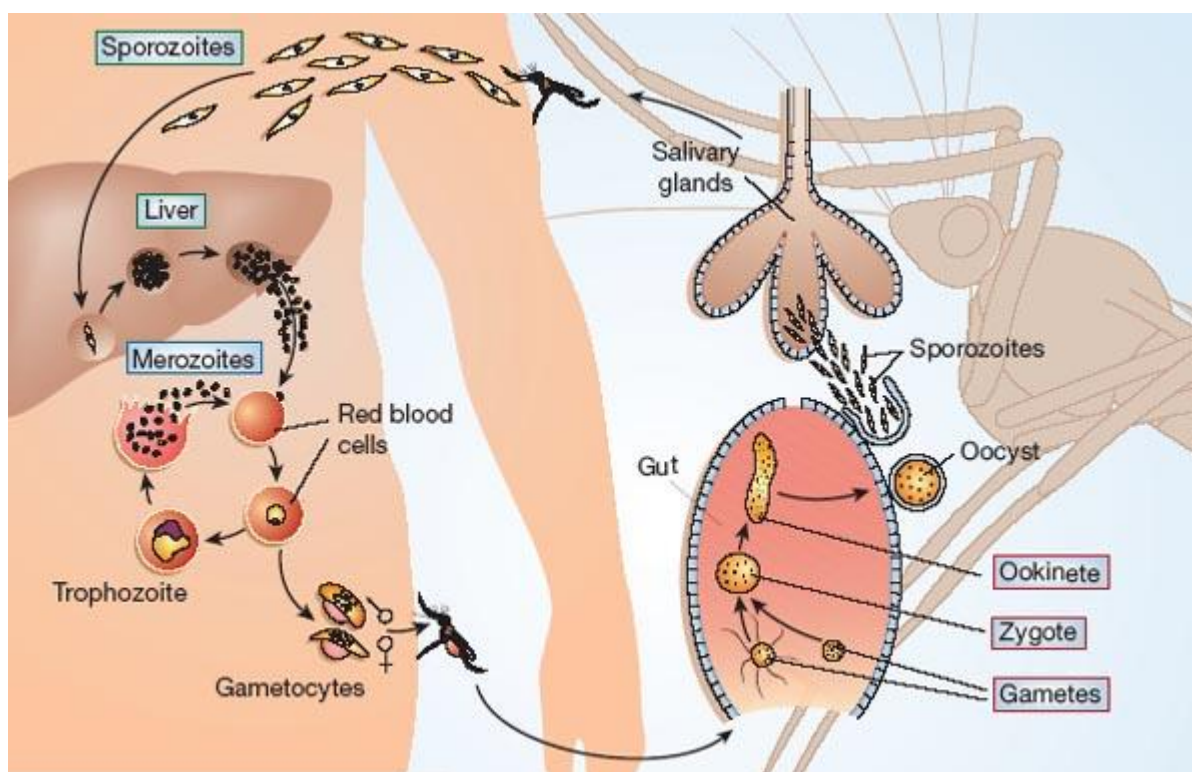


ILUSTRAÇÃO 2 - O CICLO DE VIDA DO PARASITA PLASMODIUM.

A infecção por malária começa com a picada do mosquito fêmea do género *Anopheles* que inocula esporozoitos na pele do hospedeiro humano. Estes esporozoitos por sua vez migram até ao fígado causando a ruptura dos hepatócitos e a libertação dos merozoitos que irão invadir os eritrócitos dando início a fase eritrocitária. É na fase eritrocitária aonde se manifestam os sintomas típicos da malária. Alguns dos merozoitos desenvolvem-se para gametócitos (na forma de macho e fêmea) que serão fertilizados no estômago do mosquito após uma refeição sanguínea, gerando novamente esporozoitos que serão eventualmente inoculados no próximo hospedeiro.

4.2 Manifestações Clínicas

Os sinais e sintomas da malária variam sendo o quadro clínico, que pode ser caracterizado por processos febris cíclicos, com periodicidade de 48 horas em infecções por *P. falciparum*, *P. ovale* e *P. vivax* (malária terça), e de 72 horas por *P. malarie* (malária quartã) (Knell, 1991). A infecção por *P. Falciparum* é mais severa que pode levar a falência multi – orgânica como por exemplo renal, respiratório e anemia principalmente nas crianças (Alvarez *et al .*, 2005) (Greenwood *et al.*, 2008). A forma mais grave da doença é a malária cerebral caracterizada pela presença de manifestações clínicas decorrentes do comprometimento do sistema nervoso central, com perturbação da consciência, convulsões e coma. Em crianças pode ocorrer agitação e irritabilidade procedendo do distúrbio da consciência e o coma. Nos casos de malária não grave os doentes apresentam mal estar geral, calafrios seguido pelas febres, dores musculares e articulares generalizadas e manifestações digestivas, tais como vômitos e dor abdominal (Salomão & pignatari 2006).

As complicações ou os quadros clínicos graves da malária, para além da malária cerebral, que é a forma mais frequente da manifestação por *P. falciparum*, são disfunção renal, edema pulmonar, hipoglicémia, distúrbios hidroeletrólíticos, coagulação intravascular disseminada, trombocitopenia, disfunção hepática e distúrbios metabólicos. A anemia e a manifestação com maior prevalência durante a gravidez, provocada pela hemólise dos eritrócitos parasitados (Hovette *et al.*,1990) (Coura *et al .*, 2008).

4.3 Tratamento da Malária

Os antimaláricos são fármacos essenciais para os programas de controlo e são usados tanto para a profilaxia como para tratamento. É necessário o desenvolvimento de melhores terapias uma vez que os fármacos usados foram descobertos há mais de 30 anos (Stratton *et al.*, 2008). A cloroquina é o fármaco mais usado (Tabela 1 - Grupos de anti - maláricos usados no tratamento da malária grave e não grave.) que esteve na base da campanha de erradicação nos anos 50 e 60 (Gregson e

Poowle 2005). Verificou-se logo nos anos 50 os primeiros casos de resistência na Ásia, que alastraram para América do Sul e África durante os anos 60 e 70 (Wellens & Powle, 2001).

Recentemente para melhor controlo da doença e para tratamento da malária não complicada, pela recomendação da OMS desde 2001 (Diap *et al.*, 2009) são usados os derivados da artemisinina (lumefantrina , artusunato e artemeter), em combinação com drogas de longa duração, como a mefloquina, piperaquina e amodiaquina, que constituem um conjunto de combinações terapêuticas designadas por ACT (do inglês *Artemisinin combined Therapy*) (Shapiro & Avar- Boger, 2005). Para além dos antimaláricos tem sido associado a esquemas alternativos no uso de antibióticos com acção antimicrobiana como a clindamicina, a doxiciclina e a tetraciclina (Coura & Koongan, 2008).

Os antimaláricos em comum são derivados de cinco grupos: aril aminoalcóois e quinonoleínas, antifolatos, derivados de artemisinina e agentes anti- bacterianos (Ashley *et al.*, 2006).

TABELA 1 - GRUPOS DE ANTI - MALÁRICOS USADOS NO TRATAMENTO DA MALÁRIA GRAVE E NÃO GRAVE.

Classe	Fármacos
Aminoalcóois e quinoleínas	Quimina, cloroquina, amodiaquina, mefloquina, halofantrina, lumefantrina, piperaquina, primaquina, tafenoquina
Antifolatos (inibidores de biosíntese dos folatos)	Pirimetamina, proguanil, clorproguanil, trimetoprim
Artemisininas	Artemisinina, dihidroartemisinina, artemeter, artesunato
Agentes anti- bacterianos	Sulfonamidas, sulfonas , clindamicina tetraciclina, doxiciclina

Actualmente a artemisinina e seus derivados que são fármacos de acção rápida, são usados em combinação com antimaláricos de acção lenta constituindo assim a terapia a base da artemisinina (ACT).

4.4 Malária na gravidez

Anualmente ocorrem mais de 50 milhões de gravidezes nas áreas endémicas de malária, metade em África e em zonas de transmissão estável da malária, só apenas 5% das grávidas têm acesso aos cuidados eficazes (Steketee *et al.*, 2001) (Oybo *et al.*, 2010).

Nas mulheres grávidas o risco de contrair malária grave é três vezes mais do que numa mulher não grávida, provavelmente devido a depressão transitória da imunidade durante a gravidez (Alvarez *et al.*, 2005). A anemia associada a malária é comum. As mulheres grávidas expostas a malária têm uma prevalência relativamente elevada de abortos, nascidos mortos e baixo peso à nascença (Ofori *et al.*, 2009). A febre pode aumentar o risco de contracções uterinas que pode precipitar o parto prematuro (Ashley *et al.*, 2006). O risco associado às infecções placentárias é maior na primeira gravidez, sendo ainda importante na segunda e insignificante nas subsequentes. A malária placentária e anemia materna contribuem para o baixo peso a nascença, aumento do risco da mortalidade infantil e no atraso do desenvolvimento do feto (OMS, 2005).

Devido à gravidade que a malária se manifesta durante a gravidez há necessidade de intervenções eficazes para reduzir as suas consequências segundo recomendações da OMS (Steketee *et al.*, 2001). Essas intervenções incluem o Tratamento Intermitente e Preventivo (TIP) com sulfadoxina associada à pirimetamina, uso de mosquiteiros tratados com insecticida (MTLI), informação, educação e comunicação (IEC) e tratamento de casos (OMS, 2005) (Oduro *et al.*, 2010).

O TIP é um dos componentes que figura no manual da estratégia de controlo de malária na grávida (OMS, 2004), e adoptado por vários países africanos para reduzir o impacto da malária e os seus efeitos nefastos na grávida e no recém nascido. O TIP consiste na administração de duas doses de associação sulfadoxina/pirimetamina a partir do 4º e 7º mês da gestação (OMS) e entre 20ª a 32ª semana de acordo com o Programa Nacional de Controlo da Malária em Angola. É um tratamento com acção profilática que não permite que a grávida desenvolva a doença no caso tenha sido picada pelo mosquito, e que visa a interrupção da infecção placentária assim como as suas implicações no feto. Intermitente porque requer intervalos específicos, de quatro semanas entre as doses.

É contra indicada no primeiro trimestre e a partir do sétimo mês (Desai *et al.*, 2007). São recomendadas pelo menos duas doses durante a gravidez e três doses nas áreas de maior prevalência de infecções por vírus de imunodeficiência adquirido (VIH) (Cot, 2003), (Oyibo & Agomo, 2010). Estima-se que ao nível mundial, 50 milhões de grávidas estão expostas ao risco em cada ano. Aproximadamente 25 mil mortes maternas e entre 75 a 200 mil mortes infantil podem ser prevenidas por ano, por um controlo efectivo da doença durante a gravidez (Sevene *et al.*, 2010).

Estudos realizados em alguns países africanos, como Malawi, Tanzânia e Moçambique, verificou-se uma redução dos casos da malária e das suas complicações significativamente como baixo peso a nascença, aumento dos níveis de hemoglobina e diminuição de anemia (Menendez *et al* 1995) (Oduro *et al.*, 2010). Ainda não foi reportado nenhum efeito secundário em grávidas submetidas ao TIP, embora esteja contra indicado para todas as mulheres alérgicas às sulfamidas (OMS, 2004). Nestas últimas a prevenção é feita através de uso de mosquiteiros tratados com insecticidas, que é também um dos componentes da estratégia do Programa Nacional de controlo da malária, do ministério da Saúde em Angola.

4.4.1 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA MALÁRIA NA GRÁVIDA

Nas mulheres grávidas as manifestações da doença são relacionadas com o nível das áreas de transmissão. Nas áreas de baixa transmissão, as mulheres grávidas têm maior risco de desenvolverem doença grave associada a uma anemia severa e com grande índice de abortos espontâneos, morte fetal e baixo peso a nascença. Devido a baixa transmissão, as mulheres não possuem imunidade suficiente de infecção por *Plasmodium falciparum*. Ao contrário das mulheres que vivem nas áreas de transmissão estável e que desenvolvem imunidade suficiente, por isso durante a gravidez não apresentam sintomas clínicos nem febre (OMS, 2004) (Desai *et al.*, 2007) (Coll *et al.*, 2008). O principal impacto da doença está relacionado com as suas complicações como anemia severa e a presença de parasitas na placenta. Principal causa da diminuição da nutrição fetal que contribui para baixo peso ao nascer (bpn).

A anemia materna é consequência comum da infecção por *P. falciparum*, sendo a primeira causa de 10.000 mortes maternas reportadas em África subsaariana (Unek, 2008). Nesta área 200.000 a 500.000 grávidas desenvolvem anemia severa (Unek, 2008). Que pode ser causada por vários factores, incluindo deficiência do ferro e do ácido fólico, nutrição inadequada, parasitas intestinais, hemoglobinopatias e infecções por vírus de imunodeficiência adquirida (HIV). Nas áreas endémicas a anemia na grávida é induzida pelos eritrócitos parasitados e não parasitados, supressão da hematopoiese e sequestração dos eritrócitos infectados na placenta (Menendez *et al.*, 2000). Também no decurso de infecção por *P. falciparum* podem desenvolver hipoglicémia, provavelmente provocada pelo esgotamento do glicogénio hepático e pelos distúrbios metabólicos, pode contribuir para baixo peso ao nascer e associada a parasitémia periférica (Menendez, 1995; Coura, 2008). Anualmente em África são reportados dez mil mortes maternas, 8 -14% das crianças que nascem com baixo peso e 2-8% mortes infantil (Rolback malaria report, 1998).

Em relação aos efeitos no feto e no recém-nascido, os mecanismos são variáveis, desde a doença severa materna, danificação da circulação placentária ou directamente da infecção. Em primeiro lugar, a anemia, a insuficiência respiratória e outras reacções sistémicas maternas podem provocar sofrimento fetal, levando o atraso de crescimento intra-uterino ou morte fetal por sequestro dos parasitas na placenta (Unek, 2007). Em seguida a placenta pode estar directamente infectada, que pode resultar numa insuficiência da circulação sanguínea na placenta dificultando as trocas entre (a mãe e o feto). Finalmente o feto pode estar directamente infectado através da circulação placentária. Outras vezes a infecção materna pode precipitar o parto prematuro, devido a intolerância do feto a vida intra-uterina (Menendez & Mayor, 2007).

A placenta é um órgão de origem embrionário que se desenvolve durante a gravidez e é indispensável porque desempenha várias funções tais como; nutricional, respiratório, hormonal, excretora e imunológico. Tem como papel principal o transporte de nutrientes através da circulação sanguínea de mãe para o feto (Bernirschk, 1998). A placenta é essencial para a sustentação do crescimento fetal durante a gestação, qualquer defeito funcional pode restringir o crescimento ou morte fetal (Jansson & Powell, 2007).

O sequestro do parasita *Plasmodium* na placenta dos eritrócitos parasitados nos espaços intervilosos resulta na: inflamação e libertação dos mediadores pré inflamatórios estas alterações patológicas, influenciam nas trocas materno infantil. Resultando no baixo peso ao nascer, parto prematuro, atraso do crescimento intrauterino, anemia fetal, malária congénita e morte fetal (Unek, 2007).

4.5 SITUAÇÃO DA MALÁRIA EM ANGOLA

A malária é a principal causa de morbilidade e de mortalidade em Angola, afectando todo o País e todas as faixas etárias. Com uma população estimada em 10 -15 milhões de habitantes, Por ano são reportados aproximadamente um milhão de casos (Fortes *et al.*, 2005; Somandjinga *et al.*, 2009). No entanto, as crianças menores de 5 anos e as mulheres grávidas são os grupos mais vulneráveis. A demanda nas unidades periféricas por síndrome febril suspeito de malária é de 55%, e as taxas de letalidade por casos graves e/ou complicados nos hospitais podem apresentar variações de 15 a 35% (Fortes *et al.*, 2005). Em 2008 registou-se 800 mil casos e 7 mil óbitos que perfaz uma redução de 50% de mortes em relação a 2005 (Fortes *et al.*, 2005), provavelmente fruto da expansão da cobertura epidemiológica e da melhoria da rede sanitária de acordo com os dados da Direcção Nacional de Saúde Pública (DNSP) em Angola.

A Cloroquina foi o antimalárico de escolha para tratamentos de casos e profilaxia na mulher grávida durante muitos anos em Angola (Kossi, 2008). Eram administrados dois comprimidos semanalmente durante a gravidez (Mufubenga, 2003; Rowe *et al.*, 2009) para tratamento a dose é proporcional ao peso do doente com duração de três dias. A resistência à cloroquina observada a partir dos anos 80, associada à baixa cobertura da rede sanitária periférica e ao manejo deficiente dos casos clínicos de malária a todos os níveis, contribuíram para o agravamento da malária no país. A adopção de novos esquemas terapêuticos com combinações terapêuticas à base de artemisinina teve como objectivo atingir níveis de eficácia terapêutica acima dos 90% no tratamento dos casos da malária segundo as normas do novo protocolo do tratamento definido pelo (PNCM, Angola).

Artemisinina como já foi previamente mencionada é um derivado de uma planta (qinghaosu) originária da China, onde já era usada há vários séculos na medicina tradicional chinesa, como medicamento para tratamento de várias doenças e da febre (Ashley *et al.*, 2006). Em Angola a terapia com base na artemisinina (ACT) está enquadrado na nova política de tratamento e como estratégia para redução da morbilidade e mortalidade por malária. Os fármacos, Lumefantrina associado à Artemeter, confinados em blisters (Ilustração 3) por dose em relação ao peso, é a combinação de escolha para o tratamento de primeira linha dos casos da malária não grave/complicada.

A implementação da nova política de tratamento tem como objectivo a redução de casos graves e/ou complicados e aumentar a possibilidade de cada doente ter melhor atendimento médico e medicamentosa (PNCM – Angola).



ILUSTRAÇÃO 3 - BLISTERS DE COARTEM RECENTEMENTE UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA MALARIA EM ANGOLA DE ACORDO COM AS NOVAS REGRAS DO PROGRAMA NACIONAL DE CONTROLE DA MALARIA EM ANGOLA.

4.5.1 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E ETIOLOGIA

A malária em Angola é caracterizada como uma doença infecciosa de transmissão perene com picos sazonais e geograficamente com diferentes níveis de endemicidade (Ilustração 4) . As províncias do sul do país (Huila, Cunene, Kuando Kubango e Namibe) devido às suas características geomorfológicas e climáticas são consideradas de risco epidémico, assim como a província de Luanda, (naturalmente devido à elevada densidade demográfica per urbana e deficiente saneamento do meio (Fortes *et al.*, 2005). Predominam as infecções provocadas pelo *Plasmodium falciparum*, (>90%) que o parasita responsável pelo maior número de casos graves e letais da malária, a seguir é o *Plasmodium vivax* (cerca de 7% dos casos) e *Plasmodium malariae* (Kossi, 2008) (Fortes *et al.*, 2005). Apesar de terem sido identificadas e implicadas várias espécies anofelinas na transmissão da doença, predomina o complexo do *Anopheles gambiae* (*melas* e *arabiensis*), e *Anopheles funestus* (Cuamba *et al.*, 2006), (Calzetta *et al.*., 2008), (Shapiro *et al.*,2005), (Sullivan *et al.*, 2000) . Os estudos de eficácia terapêutica conduzidos no país com o apoio da OMS revelaram valores de resistência superiores a 50% com o uso da cloroquina, menos de 25% com a sulfadoxina / pirimetamina e menos de 10% com a amodiaquina de acordo com o programa nacional de controle da malaria em Angola.

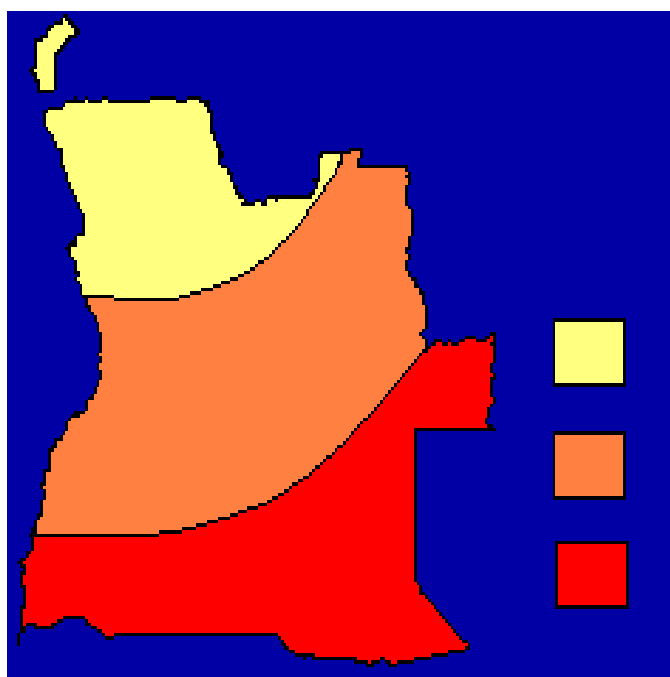


ILUSTRAÇÃO 4 - MAPA DE TRANSMISSÃO DA MALÁRIA EM ANGOLA. EM AMARELO INDICA AS ZONAS DE ALTA TRANSMISSÃO, EM LARANJA ESTÃO AS ZONAS DE TRANSMISSÃO MODERADA E ESTÁVEL E A VERMELHO ESTÃO AS ZONAS DE TRANSMISSÃO MODERADA INSTÁVEL

4.5.2 POLÍTICA E REGRAS DE TRATAMENTO DA MALÁRIA EM ANGOLA

Desde de 2001 muitos países da região inter-tropical devido ao aumento da resistência dos antimaláricos, adoptaram novas políticas de tratamento de combinações terapêuticas na base de Artemisinina para o tratamento da malária não complicada de acordo com as novas regras da OMS. Com objectivo da redução da morbilidade e mortalidade, Angola definiu uma nova política de tratamento da malária em 2005 (PNCM). A Política nacional de tratamento é um conjunto de regras relacionadas com a disponibilidade e com o uso racional de antimaláricos no país. Permite que a população tenha acesso aos medicamentos antimaláricos com segurança, de boa qualidade, eficazes, acessíveis e com aceitação. Devido a fragilidade da rede sanitária e a dificuldade de acesso à determinadas áreas do território nacional foi definida uma nova política nacional de tratamento com objectivos estruturados na implementação do novo tratamento a base dos derivados de Artemisinina e a distribuição em parceria com o Programa Nacional dos Medicamentos.

4.5.3 TRATAMENTO DA MALÁRIA POR *Plasmodium falciparum*

Para tratamento dos casos da malária por *P. falciparum*, usa-se o medicamento de primeira linha é Lumefantrina/Artemeter e como alternativo o Artesunato/ Amodiaquina. Para malária grave ou complicada, o medicamento de primeira escolha é o Cloridrato de Quinino endovenoso e como alternativo o Artemeter intramuscular. Para as grávidas o esquema é subdividido em duas partes (Berniske, 1998): prevenção e tratamento. Para prevenção usa-se Sulfadoxina/Pirimetamina). No tratamento dos casos simples, os medicamentos de escolha são o Quinino por via oral em todas as fases, e a partir do II trimestre de gravidez usam-se os ACTs. Nas infecções por *P. vivax*, usa-se Cloroquina em associação com a Primaquina.

4.5.4 MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLO DO VECTOR

O controlo do vector, através da redução ou eliminação dos mosquitos, tanto na fase adulta como imatura e da redução do contacto entre o homem e o mosquito, diagnóstico precoce e, tratamento efectivo para redução da transmissão da doença e da morte, assim como a detenção de epidemias, são elementos essenciais para o controlo da malária (Collins *et al.*, 2000) (Warrell e Gilles, 2002).

Mesmo com a disponibilidade das ferramentas para o controlo da doença, a situação da malária tem vindo agravar-se nos últimos anos, devido ao desenvolvimento da resistência dos parasitas aos fármacos antimaláricos e dos próprios mosquitos aos insecticidas (Collins *et al.*, 2000). Nisto, Angola, através do Programa Nacional de Controlo da malária (PNCM) dispõe de um plano estratégico, que tem sido implementado ao nível de todo território nacional.

A OMS recomenda a pulverização intradomiciliar (inglês: *indoor residual spraying*) nas áreas de transmissão instável na África subsariana. Vários tipos de insecticidas foram usados durante o período de 2005 como piretróides (cipermetrina) e DDT (dicloro-difenil-tricloroetano). A cobertura foi de 70% para 95%, em 8 países do oeste e sul de África. Em outros países como Angola foram adicionados outros métodos como fumigação e eliminação dos criadouros (experiências do PNCM em Angola 2004 -2006; Cabinda e Benguela). Em 2001 foram criados quatro sites, em Luanda, Benguela e Huambo, aonde foram usados os piretróides para pulverização domiciliar (Cuamba *et al.*, 2006).

Recentemente está a ser implementado um projecto de cooperação (Angola & Cuba, 2 010 – PNCM) na luta anti-larvar e controlo de roedores, com formação de equipas em todos níveis até comunitários.

Para além do controlo ao vector, são enquadrados outros componentes na prevenção da doença como o uso de mosquiteiros tratados com insecticida (MTIS) e IEC (informação, educação e comunicação). Existe um protocolo de distribuição dos mosquiteiros que podem ser de curta ou longa duração, a nível nacional com apoio dos parceiros (UNICEF, OMS, PMI e Outros). A distribuição é feita durante as campanhas de vacinação e nas unidades sanitárias, aonde são adquiridos gratuitamente pelos grupos-alvo (mulheres grávidas e crianças menores de cinco anos) (OMS, 2005).

Desde 2005 que tem se desenvolvido campanhas para mobilização da comunidade para prevenção da malária, levando a cabo acções como; educação para saúde, promoção de palestras, distribuição de panfletos ilustrados no famoso herói JUCA (Juntos, Unidos, Contra o Anopheles) (Fortes *et al.*, 2005). Recentemente foi formado também a rede de jornalistas na luta contra a malária, uma rede que se espalha em todo território nacional e que tem como objectivo principal usar os media na educação da população em relação a prevenção e o ao tratamento da doença em Angola. (Fortes *et al.*, 2005)

5 OBJECTIVOS

Os objectivos deste trabalho foram:

- I - Determinar a prevalência dos casos de malária ocorridos em mulheres grávidas que foram submetidas a profilaxia com Sulfadoxina/Pirimetamina.
- II - Estudar as espécies de parasitas envolvidas na ocorrência dos casos de malária
- III – Determinar o valor de hemoglobina nas mulheres grávidas submetidas ao TIP e determinar o grau de anemia associado ao tratamento com Sulfadoxina/Pirimetamina.
- IV – Buscar parâmetros laboratoriais que permitem comparar as três principais técnicas utilizados no diagnóstico da malária: Microscopia óptica (esfregaço e/ou gota espessa); Teste rápido Paracheck-pf usado na detecção de *Plasmodium falciparum*; Técnica do PCR (*polymerase chain reaction*)

6 MATERIAL E MÉTODOS

6.1 POPULAÇÃO E TIPO DE ESTUDO

A população em estudo foi constituída por 633 grávidas das quais foram submetidas ao TIP com Sulfadoxina / Pirimetamina entre a 20^a e 32^a semana de gestação. Foi realizado um estudo prospectivo e descritivo nas províncias de Benguela e Huíla em Angola no período de Abril e Maio de 2009. Foi obtido consentimento informado de todos os participantes do estudo e este estudo foi aprovado pelo Ministério da Saúde da Republica de Angola e pelo Programa Nacional de Controlo da malária.

A Província de Benguela na qual foi feita a primeira colheita das amostras está situada na franja costeira no centro oeste de Angola, com uma área de 31.788 km² e com 1.928.140 habitantes. Limitada ao norte com a província do Kuanza Sul, ao Este pela província do Huambo, ao Oeste pelo oceano Atlântico e ao sul pelas províncias de Huíla e de Namíbe. Tem como capital a cidade de Benguela e administrativamente dividida em 9 municípios nomeadamente; Lobito , Bocoio , Balombo , Ganda , Cubal , Caiambambo , Benguela , Baía Farta e Chongoroi . Distância em quilómetros de Luanda 692. É rica em produtos agrícolas, minerais e um dos centros turísticos mais atraente do País, pela sua famosa conhecida praia morena e a da Baía Azul de acordo com o Ministério do interior da república de Angola.



ILUSTRAÇÃO 5 - LOCALIZAÇÃO GEOGRÁFICA DAS 18 PROVÍNCIAS DE ANGOLA, DESTACANDO A PROVÍNCIA DE BENGUELA EM COR DE ROSA E A PROVÍNCIA DA HUÍLA EM VERDE FLUORESCENTE LOCAIS AONDE DECORREU ESTE ESTUDO.

A Província da Huíla na qual fizemos a segunda colheita das amostras, está situada ao centro sul de Angola , faz fronteira ao norte com a província de Benguela , ao oeste e sul pela República da Namíbia e este pela província do Cunene. Tem uma área de 75.002 quilómetros quadrados com 800.000 mil habitantes e como capital a cidade de Lubango. A província da Huila está dividida administrativamente em catorze municípios nomeadamente : Quilengues , Lubango , Humpata , Chibia , Chiange , Quinpungo , Caluquembe , Caconda , Chicomba , Matala , Jamba , Chipindo , Kuvango e Cacula . Distância em quilómetros de Luanda 1.015 e de Namibe 225. Centros turísticos mais atraentes Serra da Leba e Fenda de Tundavale de acordo com o Ministério do interior da Republica de Angola.

6.2 METODOLOGIA CLÍNICA E RECOLHA DE DADOS

A recolha de dados foi feita durante as consultas de seguimento à grávida nas salas de pré-natal, onde também são administradas as doses da Sulfadoxina / Pirimetamina. Foram avaliados todos os cadernos da grávida para a confirmação do número de doses recebidas, a idade da gestação (início do TIP) e os valores de hemoglobina dos exames feitos anteriormente. Foi preenchido um formulário de inquérito e de consentimento por cada grávida seguida nas consultas de pré-natal e que participaram neste estudo. Durante o período da pesquisa foi integrado um plano de refrescamento e superação dos quadros locais no âmbito da expansão, controlo da qualidade das consultas de pré-natal e implementação do TIP.

6.3 METODOLOGIA LABORATORIAL

A todas as mulheres incluídas no estudo, foram efectuadas pesquisas de *plasmodium ssp* através de esfregaço e gota espessa que foram analisados pela técnica de microscopia óptica em comparação com o teste rápido (Paracheck). O sangue recolhido foi colocado num lamina microscópica, fixado com metanol e, coradas com o corante de Giemsa (Sigma) durante 30 minutos. Após a coloração das lâminas a parasitémia foi calculada contando o número de eritrocitos infectados em 10 campos microscópicos. E a percentagem da parasitémia foi calculada contando o numero de eritrócitos infectados com *Plasmodium* a dividir pelo numero total de eritróctos vezes 100%. O resto do sangue foi colocado em papel de filtro Whatman® (Sigma) para posterior analise por PCR.

As amostras foram mantidas a temperatura ambiente em meio seco até a extração de DNA. O DNA de *Plasmodium* foi extraído dos eritrócitos infectados pelo método de Chelex (Snounou *et al* ., 1999) Foram usados testes rápidos nos locais de estudo para posteriormente fazer uma comparação com a técnica de microscopia óptica e PCR. A Identificação das espécies de

Plasmodium por PCR foi feito de acordo com o método descrito por Snounou et al. (1999). A mistura de PCR foi feita com os seguintes reagentes: Tampão: 500mM (p. H 8.3) (Bioportugal); MgCl₂ (Bioportugal) : 2mM; DNTPs (Bioportugal): 25 mM; Primers (StabVida): 2.5 uM; Enzima (Bioportugal): 5U/ul. Primeiro foi feita uma reacção (Primeiro Nest) com os primers rPLU5/6 para a identificação geral do DNA de *Plasmodium sp* nas amostras. E uma segunda reacção (Segundo Nest) com primers específicos para a identificação de cada espécie individual (com os primers: FAL1/2 para identificação do *Plasmodium falciparum*, VIV1/2 para identificação do *Plasmodium vivax*, MAL1/2 para identificação do *Plasmodium malarie* e OVA1/2 *Plasmodium ovale*. As amostras foram amplificadas num termociclador (BioRad) com um tempo de reacção de 2h45 minutos.

6.4 TRATAMENTO DOS DADOS

O tratamento dos dados foi efectuado no laboratório Central do Instituto de Higiene e Medicina Tropical (IHMT) em cooperação com o Instituto Nacional de Saúde Pública em Angola. Os resultados são apresentados em tabelas, gráficos produzidos pelo software Excel e análise em SPSS®.

7 RESULTADOS

A população em estudo foi constituída por 633 grávidas que foram submetidas ao TIP com Sulfadoxina/Pirimetamina entre a 20^a e 32^a semana de gestação. As grávidas apresentavam as características de idade, tempo de gestação, número de gravidezes anteriores e valor de hemoglobina descritos na tabela seguinte.

TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

Parâmetros	N	Mínimo	Máximo	Média	DP
Idade	630	14	44	24,55	6,572
Tempo de Gestação	612	4	42	26,18	8,195
N gravidezes	617	1	6	2,79	1,588
Hemoglobina (g/dl)	336	6,0	15,0	10,360	1,3743

Foi realizado um estudo prospectivo e descritivo nas províncias de Benguela e Huíla em Angola no período de Abril e Maio de 2009, com a seguinte distribuição.

TABELA 3 - DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO POR PROVÍNCIA

Província					
		Frequência	%	Válidos %	Cumulativo %
Válidos	Benguela	444	70,1	70,1	70,1
	Huíla	189	29,9	29,9	100,0
	Total	633	100,0	100,0	

Os Centros de Saúde abrangidos e respectiva distribuição estão descritos na tabela e gráficos seguintes.

TABELA 4 - DISTRIBUIÇÃO POR CENTROS DE SAÚDE

Distribuição por Centros de Saúde					
		Frequência	%	Válidos %	Cumulativo %
Válidos	Centro MI	270	42,7	42,7	42,7
	CHS Humpata	18	2,8	2,8	45,5
	CMS Quipungo	37	5,8	5,8	51,3
	CS Cambanda	174	27,5	27,5	78,8
	CS Matala	78	12,3	12,3	91,2
	CS Mitcha	29	4,6	4,6	95,7
	CS Tchivinguiro	27	4,3	4,3	100,0
	Total	633	100,0	100,0	

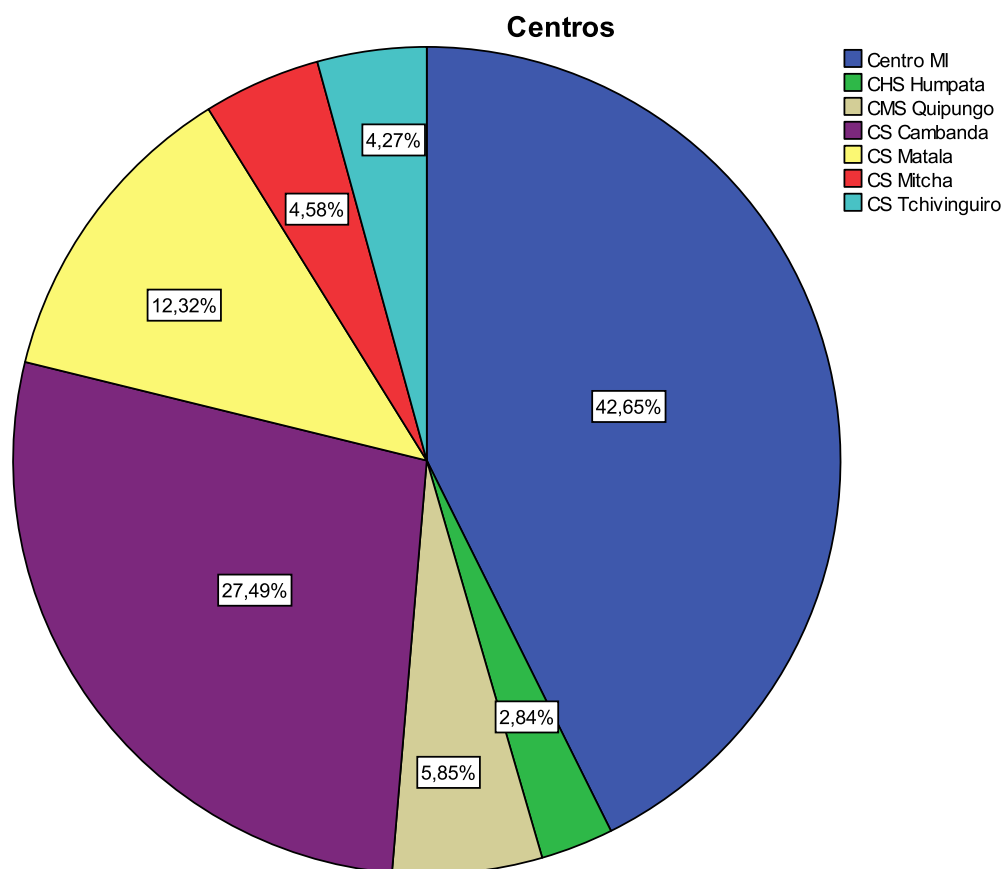


ILUSTRAÇÃO 6 - DISTRIBUIÇÃO POR CENTROS DE SAÚDE

Através deste estudo, caracterizamos detalhadamente os episódios de malária que ocorreram em grávidas submetidas ao tratamento intermitente preventivo (TIP) com Sulfadoxina/Pirimetamina, correspondentes a 42,2% das grávidas estudadas. Em 57 grávidas (9%) não foi possível apurar se o TIP tinha sido implementado anteriormente.

TABELA 5 - GRÁVIDAS COM TIP COMPROVADAMENTE EFECTUADO

		TIP			
		Frequência	%	Válidos %	Cumulativo %
Válidos	s/ dados	57	9,0	9,0	9,0
	não	309	48,8	48,8	57,8
	sim	267	42,2	42,2	100,0
	Total	633	100,0	100,0	

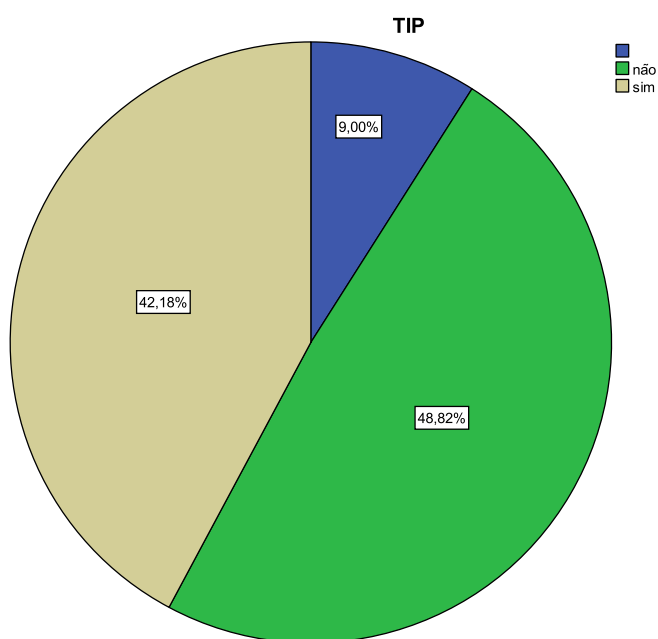


ILUSTRAÇÃO 7 - GRÁVIDAS COM TIP COMPROVADAMENTE EFECTUADO

Através deste estudo constatamos que todas as grávidas que participaram neste estudo tinham tido episódios de malária antes da gravidez quer na província de Benguela tal como na província da Huíla e apresentavam a seguinte distribuição de valores hemoglobina.

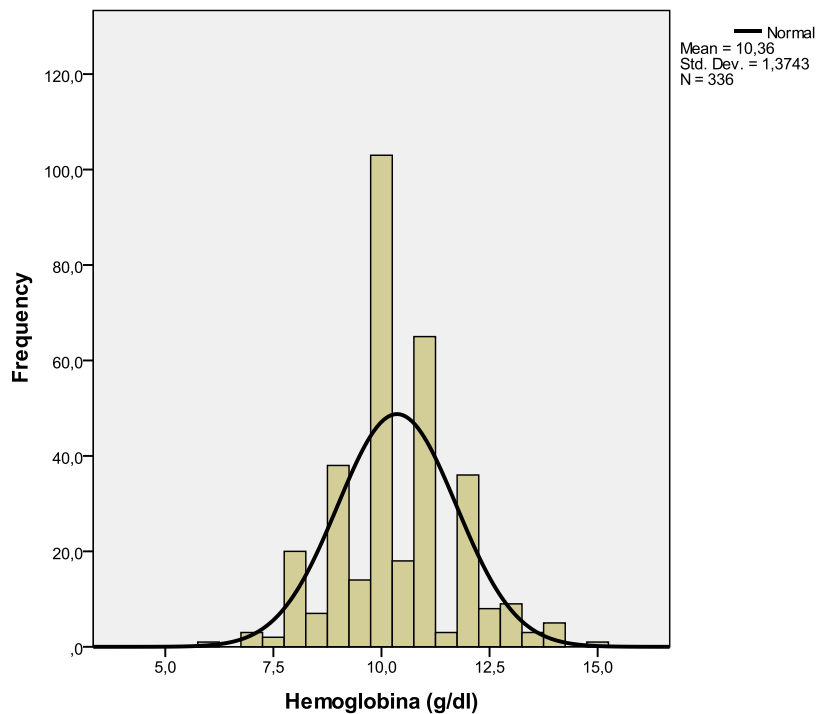


ILUSTRAÇÃO 8 - DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE HEMOGLOBINA

Na província de Benguela os valores de hemoglobina em média eram de 9,5g/dl e na Huíla foi de 11g/dl.

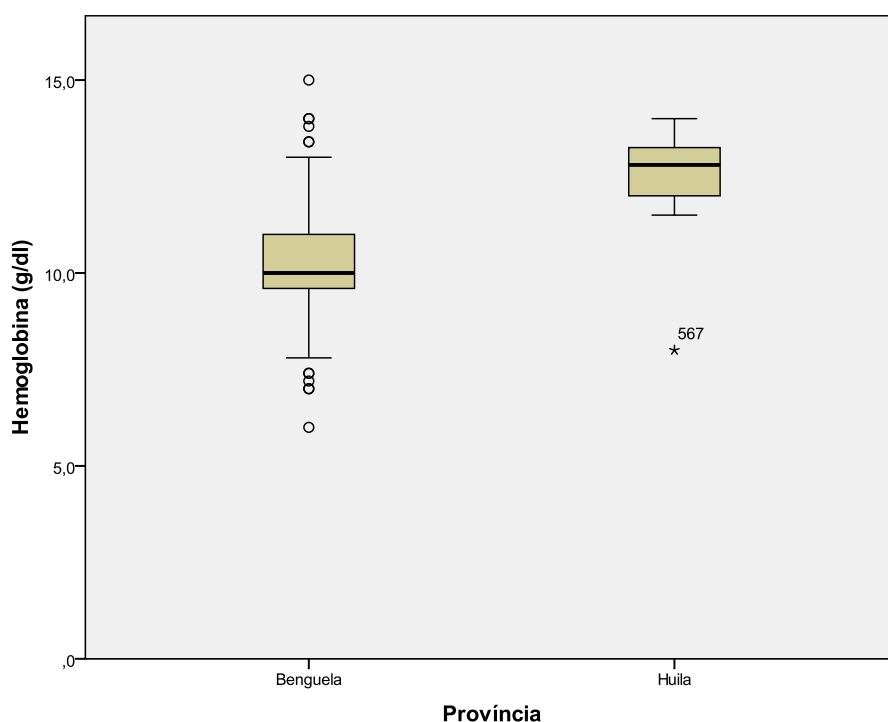


ILUSTRAÇÃO 9 -VALORES DE HEMOGLOBINA POR PROVÍNCIA

Não foram observadas diferenças significativas entre as mulheres previamente submetidas ao TIP ou não, conforme a ilustração seguinte.

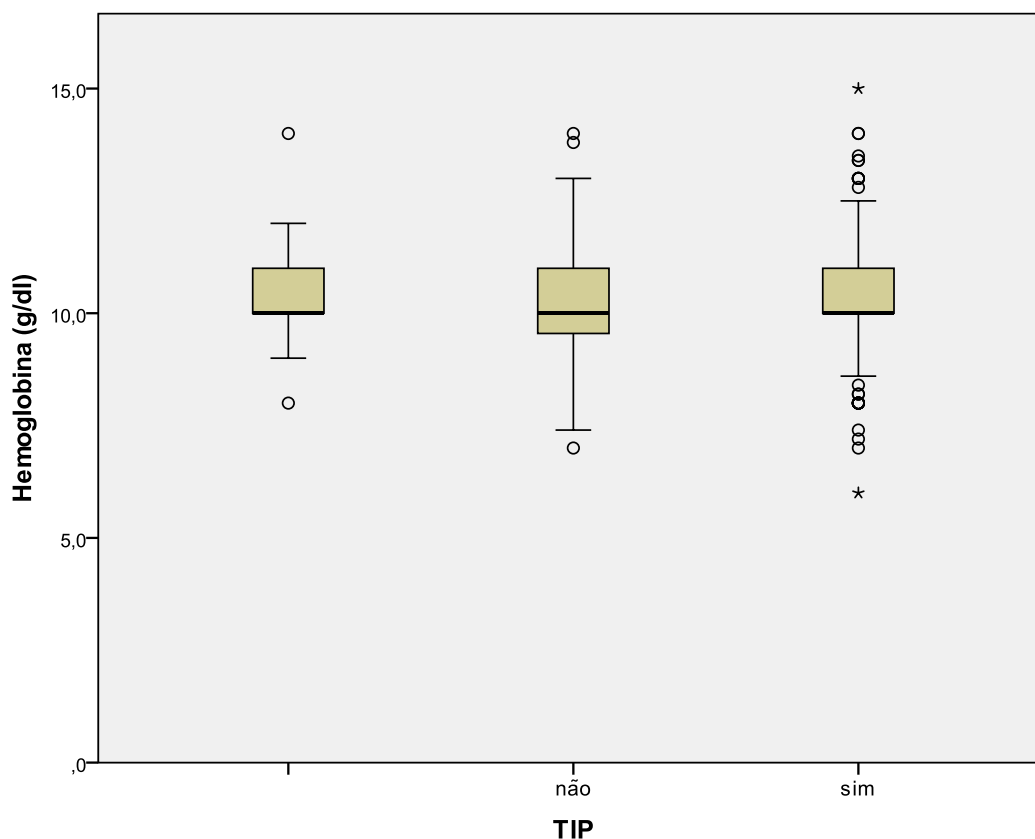


ILUSTRAÇÃO 10 - DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE HEMOGLOBINA EM FUNÇÃO DO TIP

Em relação as técnicas de laboratório para o diagnóstico da malária foram utilizadas; a microscopia óptica, o teste rápido Paracheck e a técnica de PCR. A técnica de microscopia óptica detectou a presença de *Plasmodium* em 0,58% das amostras na província de Benguela, e 6,90% nas amostras da proveniente da província da Huíla. Já o teste rápido Paracheck-pf detectou a presença de *Plasmodium falciparum* em 7,50% das amostras da província de Benguela e detectou a presença de *Plasmodium falciparum* em 4,60% das amostras da província da Huíla.

TABELA 6 - RESULTADO GLOBAL DOS TESTES RÁPIDOS DE DIAGNÓSTICO

ParaCheck®					
		Frequência	%	Válidos %	Cumulativo %
Válidos	Neg	588	92,9	92,9	92,9
	Pos	45	7,1	7,1	100,0
	Total	633	100,0	100,0	

TABELA 7 - RESULTADO GLOBAL DA MICROSCOPIA

Gota espessa					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid		132	20,9	20,9	20,9
	Negativo	480	75,8	75,8	96,7
	Positivo	21	3,3	3,3	100,0
	Total	633	100,0	100,0	

TABELA 8 - COMPARAÇÃO ENTRE TESTES RÁPIDOS E MICROSCOPIA

Malária * Gota espessa						
			Gota espessa			Total
			S/ dados	Neg	Pos	
Teste rápido	Neg	N	130	451	7	588
		% within Malária	22,1%	76,7%	1,2%	100,0%
		% within Gota espessa	98,5%	94,0%	33,3%	92,9%
	Pos	N	2	29	14	45
		% within Malária	4,4%	64,4%	31,1%	100,0%
		% within Gota espessa	1,5%	6,0%	66,7%	7,1%
Total		Count	132	480	21	633
		% within Malária	20,9%	75,8%	3,3%	100,0%
		% within Gota espessa	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

TABELA 9 - RESULTADOS DOS RDT EM FUNÇÃO DO TIP

TIP * Malária					
			Malária		Total
			Neg	Pos	
TIP		N casos	55	2	57
		% em TIP	96,5%	3,5%	100,0%
		% em Malária	9,4%	4,4%	9,0%
		% of Total	8,7%	,3%	9,0%
	não	N casos	278	31	309
		% em TIP	90,0%	10,0%	100,0%
		% em Malária	47,3%	68,9%	48,8%
		% of Total	43,9%	4,9%	48,8%
	sim	N casos	255	12	267
		% em TIP			
		% em Malária			
		% of Total			

Total	% em TIP	95,5%	4,5%	100,0%
	% em Malária	43,4%	26,7%	42,2%
	% of Total	40,3%	1,9%	42,2%
	N casos	588	45	633
	% em TIP	92,9%	7,1%	100,0%
	% em Malária	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	92,9%	7,1%	100,0%

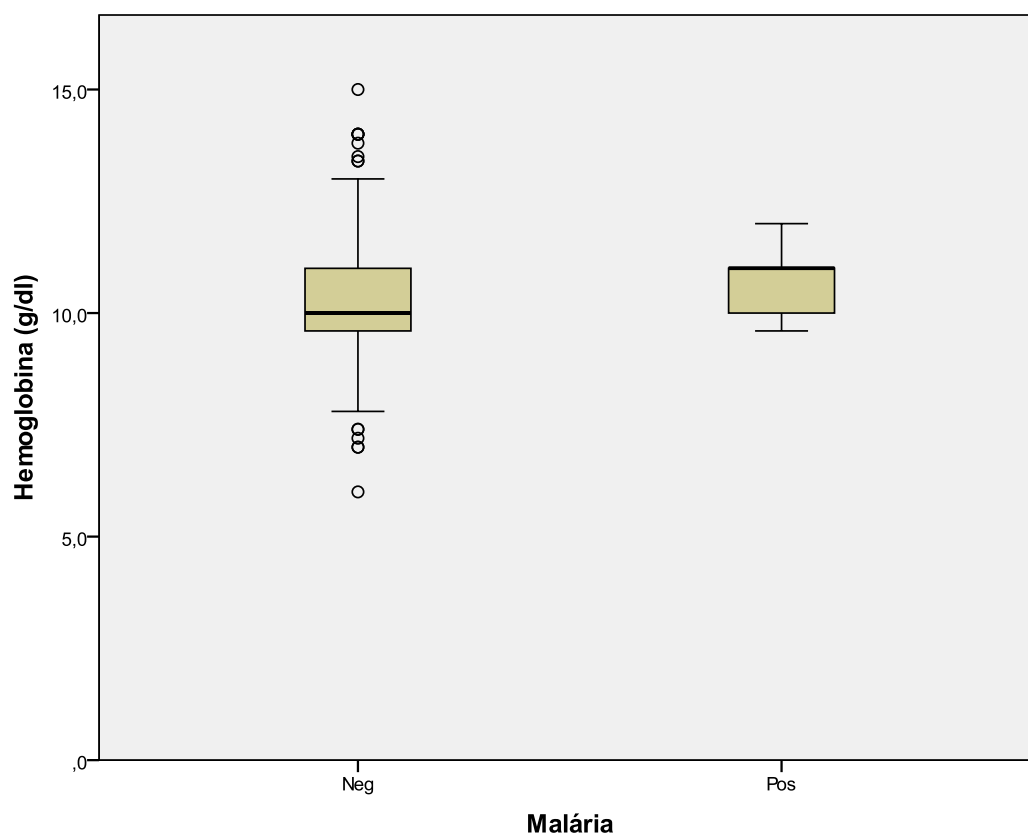


ILUSTRAÇÃO 11 - VALORES DE HEMOGLOBINA E MALÁRIA

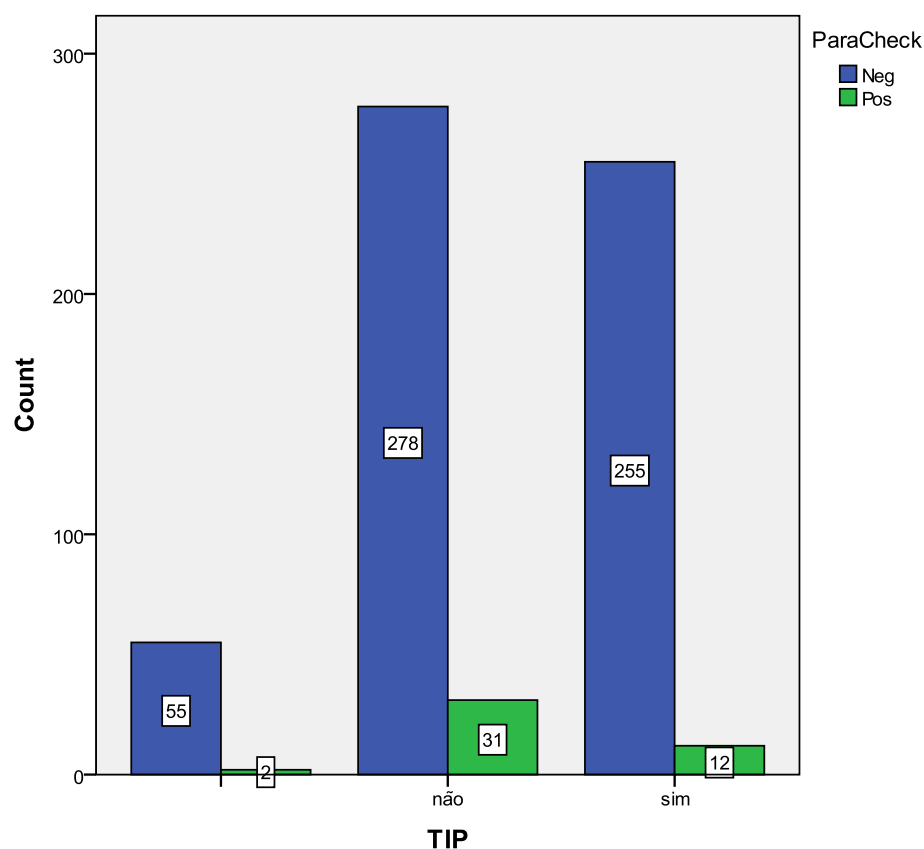


ILUSTRAÇÃO 12 - MALÁRIA X TIP

TABELA 10- DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE MALÁRIA POR PROVÍNCIA

Província * Malária Crosstabulation					
			Malária		Total
			Neg	Pos	
Província	Benguela	N casos	425	19	444
		% em Província	95,7%	4,3%	100,0%
		% em Malária	72,3%	42,2%	70,1%
		% de Total	67,1%	3,0%	70,1%
	Huila	N casos	163	26	189
		% em Província	86,2%	13,8%	100,0%
		% em Malária	27,7%	57,8%	29,9%
		% de Total	25,8%	4,1%	29,9%
Total		N casos	588	45	633
		% em Província	92,9%	7,1%	100,0%
		% em Malária	100,0%	100,0%	100,0%
		% de Total	92,9%	7,1%	100,0%

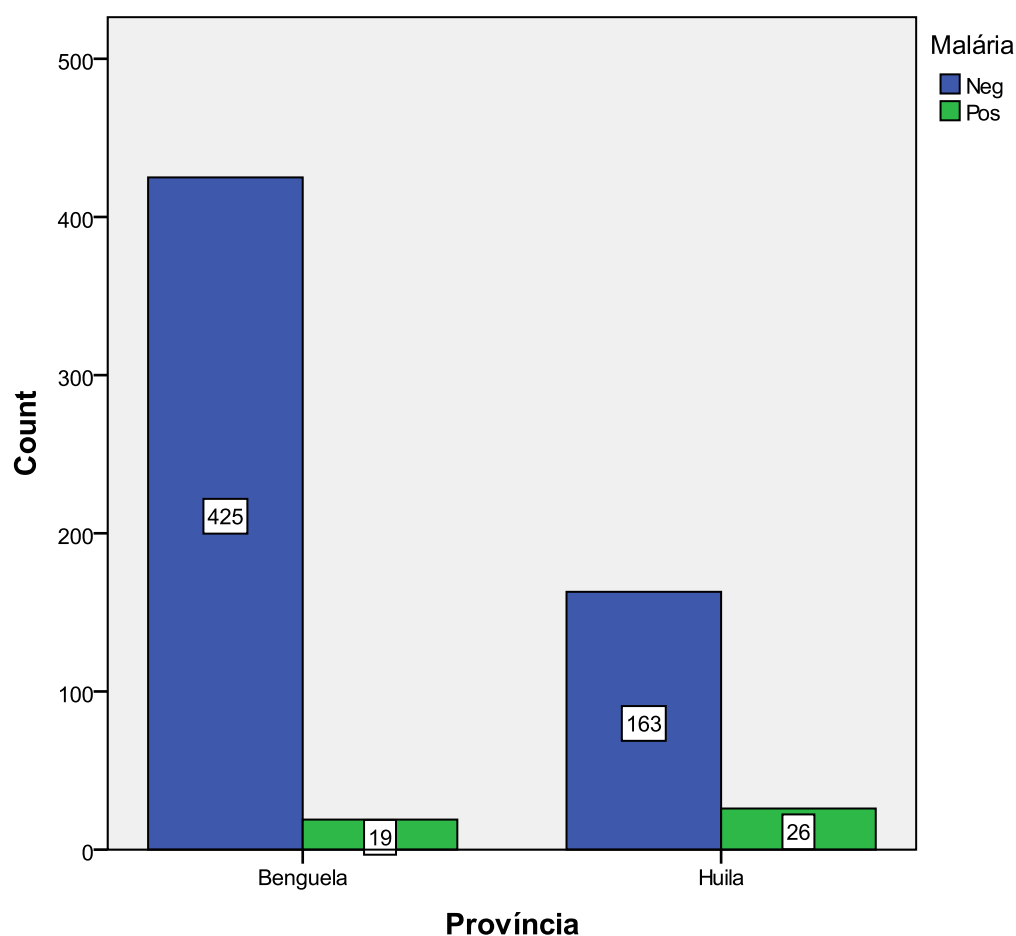


ILUSTRAÇÃO 13 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE MALÁRIA POR PROVÍNCIA

Em relação ao PCR no total de todas as amostras analisadas o PCR detectou a presença de *Plasmodium falciparum* em 26,70% das amostras analisadas. Todas as amostras foram negativas para as seguintes espécies de *Plasmodium*: *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae*, no entanto, o número de amostras submetidas a esta técnica não nos permite tirar conclusões.

8 DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Tomando como ponto de partida os objectivos propostos, apresentamos em seguida as conclusões e respectiva discussão.

I. Determinar a prevalência dos casos de malária ocorridos em mulheres grávidas que foram submetidas a profilaxia com Sulfadoxina/Pirimetamina:

A prevalência de malária biologicamente confirmada nas grávidas foi baixa, atendendo ao contexto e, na maioria dos casos, correspondendo a malária não complicada [dados não incluídos].

A prevalência de malária em grávidas sujeitas a TIP foi significativamente menor ($p < 0.01$) do que nas grávidas que não a fizeram, respectivamente 4,5% e 10,0%, conforme esperado e descrito anteriormente por outros autores.

II. Estudar as espécies de parasitas envolvidas na ocorrência dos casos de malária

Todos os casos de malária detectados corresponderam a *Plasmodium falciparum*, não se tendo verificado nenhuma infecção mista, de acordo com os métodos utilizados.

Os números estão de acordo com os estudos conhecidos para as zonas em causa, com mais de 90% de prevalência de *P. falciparum*, sendo no entanto de esperar algumas infecções por *P. vivax*. O facto de não ter sido possível aplicar testes moleculares a todas as amostras, pode explicar a ausência de detecção destas últimas infecções, isoladamente ou em conjunto com *P. falciparum*.

III. Determinar o valor de hemoglobina nas mulheres grávidas submetidas ao TIP e determinar o grau de anemia associado ao tratamento com Sulfadoxina/Pirimetamina.

O valor médio da hemoglobina nas grávidas foi inferior ao esperado em grávidas seguidas em consulta pré-natal, possivelmente correspondendo às condições sociais e alimentares da população das zonas estudadas.

Existe uma diferença significativa entre os valores encontrados na Província de Benguela e da Huíla (significativamente mais elevados nesta última) o que pode ser influenciado pelo grau de endemicidade que diferencia estas regiões. De facto, não tendo sido quantificável o número de episódios de malária por ano em cada uma delas, não encontramos factores individuais (idade, número de gestações, tempo de gestação) que forneçam outra interpretação para uma maior prevalência de anemia na região de Benguela.

Verifica-se assim que existe um grau de anemia mesmo em grávidas em tratamento com Sulfadoxina/Pirimetamina (SP) que se pode justificar, por exemplo, pelos hábitos alimentares e o estilo da vida das mulheres grávidas de cada província. E isto implicaria também que no futuro todas as mulheres grávidas submetidas ao TIP devem obrigatoriamente tomar o Acido fólico e Ferro para a prevenção da anemia e evitar danos ao feto.

Seria ainda interessante fazer um estudo na variação dos níveis de hemoglobina nas 18 províncias de Angola, para tentar perceber se as diferenças nos níveis de hemoglobina nas mulheres grávidas variam consoante a região em que vivem. Isto implicaria um estudo hematológico para justificar a diferença dos níveis de hemoglobina entre as duas províncias.

IV. Buscar parâmetros laboratoriais que permitem comparar as três principais técnicas utilizados no diagnóstico da malária:

Em relação as técnicas de laboratório para o diagnóstico da malária foram utilizadas; a microscopia óptica, o teste rápido Paracheck e a técnica de PCR. A técnica de microscopia óptica detectou a presença de *Plasmodium* em 0,58% das amostras na província de Benguela, e 6,90% nas amostras da proveniente da província da Huíla. Já o teste rápido Paracheck-pf detectou a presença de *Plasmodium falciparum* em 7,50% das amostras da província de Benguela e detectou a presença de *Plasmodium falciparum* em 4,60% das amostras da província da Huíla. O número de amostras que foi possível submeter a PCR não permite extrair conclusões, pelo que optámos por não o apresentar.

RECOMENDAÇÕES

Recomendações ao programa nacional de controlo da malária em Angola:

Formação e refrescamento dos técnicos de saúde das em todas as unidades sanitárias angolanas. Formação e refrescamento dos técnicos de laboratório com ênfase na aprendizagem de novas técnicas de diagnóstico da malária como o PCR.

Fornecimento e abastecimentos periódico do stock dos antimaláricos para evitar a rotura que se verifica nas unidades sanitárias. Fornecimento de Acido fólico e ferro para combater a anemia nas grávidas submetidas ao tratamento intermitente e preventivo com sulfadoxina/pirimetamina.

Troca de experiência entre os países endémicos para reforço do combate e controlo da doença. Realização de mais estudos sobre malária na mulher grávida a nível nacional envolvendo o Ministério da Saúde (MINSA) e o Ministério da ciência, Investigação e Tecnologia.

9 BIBLIOGRAFIA CITADA

- Alvarez R, Khan A, Apuzzio J (2005). *Malaria in Pregnancy. Journal of Infectious diseases obstetric Gynecology*. 13. 229 – 36.
- Ashley E, McGready R, Proux S, Nosten F (2006). *Malaria .Travel Medicine and infectious Disease* 4, 159-173.
- Ayala FJ, Escalante AA, Rich SM, (1998). *Evolutionary relationships of human malaria parasites. In: Malaria: Parasite biology, pathogenesis and protection, Sherman IW (ed), American Society for Microbiology press, Washington, D.C.: 285 – 300.*
- Bernischke K. (1998). *Remarkable placenta. Journal of Clinical Anatomy* 11, 194 – 205.
- Cuamba N., Choi Ks, Townson H. (2006). *Malaria Vectors in Angola: distribution of species and molecular forms of the Anophles gambiae complex, their pyrethroid insecticide knock down resistance (kdr) status and plasmodium falciparum sporozoite rates. Malaria Journal*,.18 ; 5 – 12
- Calzeta M. Santolamazza F., Camara G.C, Caní PJ., Fortes F., Deco MA, della Torre A., Petrcca V. (2008). *Distribution and characterization of the Anophles gambiae complex in Angola. American Journal of Tropical Medicine*, 78 (1); 169 - 75
- Collins, F. H., Kamau, L., H: A., Vulule, J. M. (2000); *Molecular entomology and prospects for Malaria Control. Bulletin of the World Health Organization*. 78: 1412 - 1423
- Cot M, Deloron P. (2003). *Malaria during Pregnancy: Consequence and interventional perspective. Journal of Tropical Medicine* 63, 369 – 380.
- Desai M, ter Kuile FO, Nosten F, Asamo K, McGready R, Braibin B e Neuwman RD. (2007). *Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. Lancet infectious Diseases* 7, 98 – 104
- Diap G., Amuasi J, Bvakyl I, Sevosik AM, Pecoul B (2010). *Anti – malarial market and policy surveys in sub- Saharian Africa. Malar J* 23, 9 (suppl 1) 1: 81
- Knell AJ, (1991) *Malaria, The Wellcome Trust Malaria Manual, Oxford University*
- Kosi F., (2008). *Investigação do polimorfismo genérico das moléculas potencialmente vacinais MPS-2 & SERA-126 do Plasmodim falciparum em áreas endémicas angolanas.*

Gilles H M , Snow RW, (2002). *The Epidemiology of Malaria*. IN: Bruce – Chwat's *Essential Malariology*. Gilles H: M. & Warrel D. A. (ed), 4th Ed Edward Arnold, Kent 95 - 105

Greenwood B, Alonso P, ter Kuile FO, Hill J, Stekelee Rw (2007). *Malaria in pregnancy: Priorities for research*, *Lancet Infect Dis* (2) 169 – 74

Jansson T & Powell TL (2007) *Role of the placenta in fetal programming; underlying mechanisms and potential interventional approaches*. *Clin Sci* (London) 113 (1) 1 - 13

Menendez C. (1995) *Malaria During pregnancy: a priority area of malaria research and control* *Parasitology Today* 11, 178 – 183.

Unk CJ (2007). *Impact of placental Plasmodium falciparum malaria on pregnancy and perinatal outcome in sub – saharan Africa: part I : introduction to placental malaria _ Yale J Biol Med*, 80 (2) 39 – 50

Unk CJ (2008). *Impact of placental Plasmodium falciparum malaria on pregnancy and perinatal outcome in sub – Saharan Africa: part III: placental malaria maternal health and public health – Yale J Biol*, 81(1) 1 - 7

Shapiro AT, Arav-Boger R, (2005). *Molecular mechanism of resistance in Antimalarial: The Unmet Challenge*. *Annual Review Pharmacology Toxicology* 45: 565-85

Sullivan AD, Nyinenda T, Cullivan T, Taylor T, Lau A e Meshnick Sr, (2000) – *Placental heamozoin and malaria in pregnancy*. *Placenta* 21, 417 – 421

Somandjinga M, Lluberas M, Jobin R. W (2009). *Difficulties in organizing first indoor spray programme against malaria in Angola under the President's Malaria Initiative*. *Bull World Health Organ*; 87: 871 – 874

Stratton L, O'Neil MS, Kruk ME, Bell, ML, (2008). *The persistent problem of malaria: addressing the fundamental causes of a global killer*. *Social Science & Medicine* xxx 1 -9

Steketee Rw, Nahlen BL, Parise ME, Menendez C (2001) – *The burden of malaria in pregnancy – ethnic areas – AM J Trop Med* 64 (1 – 2 suppl) 28 – 35

Sevane E, González R, Menendez C, (2010) – *Current knowledge and challenges of antimalaria drugs for treatment and prevention in pregnancy – expert opinion pharmacother* (8) 127- 93

Rowe Ak, de León GF, Mihigo J, Santelli Ac, Miller NF, Van – Duném P, (2009). *Quality of malaria case management at outpatient health facilities in Angola*. *Malaria Journal*, 2, 275

Oduro AR, Fryanff DJ, Koram KA, Rogers WO, Anto F, Atuguba F, Anyorigiya T, Adjuik M, Ausah P, Hodjson A, Nkrumah F. (2010). Sulfadoxine- Pyrimethamine – based intermittent preventive treatment, bed net use, and antenatal care during pregnancy: demographic trends and impact on the health of newborns. *American Journal of Tropical Medicine & Hygiene* 83 (1) 79 - 89.

Oybo WA, Agomo CO (2010). Scaling up of Intermittent Preventive Treatment of Malaria in pregnancy using sulfadoxine – pyrimethamine and challenges . *Maternal and child health.* (4) 28 -32

Wellems ET, & Plowe CV, (2001). Chloroquine – Resistant Malaria. *The Journal of Infectious Diseases* 184: 770 - 6

9.1 BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

Guinovart C, Bassat Q, SigaÂoque B, Aide P, Sacarbal J, Nhampossa T, BardajÂ A, Macet E, Mandomando I, Aponte J J, Menander C, Alonso P. L. (2008). Malaria in rural Mozambique in children attending the outpatient clinic. *Malaria Journal* .7 .36-38.

Mbonye Ak, Magnussen P, Bygbjerg IB (2007). Intermittent Treatment of Malaria in Pregnancy: The effect of new delivery approaches on access and compliance rates in Uganda. *Tropical Medicine and International Health.* 12, 4 -8

Mbaye A, Richardson K, Balajo B, Dungo S, Shulman C, Milligan P, Greenwood B, Walraven G (2006). A randomised placebo – controlled trial of Intermittent Preventive Treatment with Sulfadoxine- Pyrimethamine in Gambian multigravidae. *Tropical Medicine and International Health.* 7, 992- 1002.

Sulman CE, Dorman EK, Cutts F, Kawuondo K, Bulmer JN, Peshu N, Marsh K. (1999) . Intermittent sulfadoxine – pyrimetamine to prevent severa anaemia secondary to malaria in pregnancy: a randomised placebo – controlled trial. *London School of Hygiene and Tropical Medicine Journal.* 353, 632 – 636.

Tarimo, S. D (2007). Appraisal on prevalence of malaria and anaemia in pregnancy and factors influencing uptake of intermittent preventive therapy with sulfadoxine – pyrimethamine in Kabana district, Tanzania. *Journal of Medical Phraseology & Entomology.* 4. 80-3.

Coura, R e Koogan G (2005). *Dinâmica das Doenças Infeciosas e Parasitárias.* 1, Páginas 833- 904.

Fortes F, et al. (2005). *Manual de Procedimentos da Malária na Gravidez do programa Nacional de Controle da malária.*

Fortes F, et al. (2006) .Manual de Tratamento e Diagnóstico na Malária do Programa Nacional do controle da malária.

Salomão R, e Pignatari A, (2006). Guias de Medicina Ambulatória e Hospitalar UNIFESP/ Escola Paulista de Medicina; 1ª edição, 289 – 300.

OMS (Relatório da OMS) World Health Organization report 1999.

OMS(Relatorio da OMS) World Health Organization report 2005.

Roll Back Malaria Report, 1998

www.rollbackmalaria.org

www.who.int

www.panapress.com

Lisboa, 14 de Outubro de 2010

Elisa Miguel